



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 40 829.7

Anmeldetag: 27. August 1999

Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Neue substituierte Indolinone, ihre Her-
stellung und ihre Verwendung als
Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

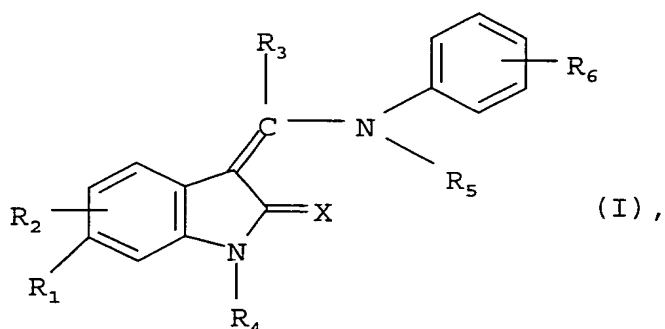
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

München, den 02. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'W. Heide', is written over the printed name 'Der Präsident'.

Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R₄ kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt,

stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, Phenylsulfenyl-, Benzylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Benzylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxysulfonyl-, Phenoxysulfonyl- oder Benzyloxysulfonylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Diphenylamino-, Benzylamino-, N-Benzyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Dibenzylamino-,

C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylamino-
aminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-
gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Al-
kylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide
Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein
können,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder Benzyl-
sulfonyaminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsul-
fonylamino-aminogruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine
C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder
beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe er-
setzt sein können,

eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl-, Phenylaminosul-
fonyl-, Benzylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-,
N,N-Diphenyl-aminosulfonyl- oder N,N-Dibenzyl-aminosulfonyl-
gruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Al-
kyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)-, Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO- oder
(C₂₋₄-n-Alkylendioxy)-PO-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch C₁₋₃-Alkylgruppen mono-, di- oder
trisubstituierte Ureidogruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylen-
iminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Posi-
tion 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-,
Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C₁₋₆-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfenyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Sulfo-, C_{1-3} -Alkoxy-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe,

eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Phosphono-, (C_{1-3} -Alkoxy)PO(H)-, (C_{1-3} -Alkoxy)PO(C_{1-3} -Alkyl)-, (C_{1-3} -Alkoxy)PO(OH)- oder Di-(C_{1-3} -Alkoxy)-PO-Gruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxy-, Ethylendioxy-, n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,4-Butadienylengruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, die zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₂₋₃-alkenyl-, Cyano-C₂₋₃-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C₁₋₃-alkyl-, Nitro-C₂₋₃-alkenyl- oder Nitro-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-

C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkyleniminosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen Prodrugrest,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy- oder Benzylamino-C₂₋₃-alkoxygruppe, eine Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl-oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

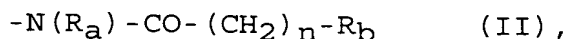
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe, in der die Doppelbindung vom Stickstoffatom isoliert ist,

durch eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₇-cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und in der das Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel



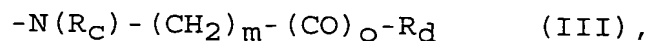
in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_c eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Benzylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- (C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -kylaminogruppe darstellt,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-
gruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest (Prodrugrest)
substituiert sein kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo
abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine
Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine
 C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Bu-
tanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbo-
nylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-
carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbo-
nyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbo-
nyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-,
Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-
oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbo-
nylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl-
oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl-
 C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-
carbonyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_e eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-
 C_{1-3} -alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-
oder Phenylgruppe und

R_G ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_G)-O$ -Gruppe, in der R_e bis R_G wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können,

desweiteren sind unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino- oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein Aminwasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Benzoyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl-, Pyridinyl- oder Imidazolyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-,

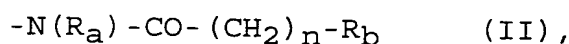
Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenyl-aminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substitu-iert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel



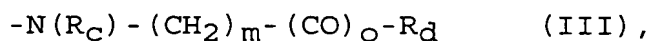
in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexa-methylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_C eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe darstellt,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Besonders wertvolle Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R_3 eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R_4 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom und

R_6 eine durch eine Methylamino-, Ethylamino-, Piperidino- oder 4-(Dimethylaminocarbonyl)-piperidinogruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe, wobei das Amino-Wasserstoffatom der Methylamino- und Ethylaminogruppe durch eine Methyl- oder

Benzylgruppe ersetzt ist, oder eine N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-aminogruppe,

und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders wertvolle Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(c) 3-(Z)-{1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarboxamid-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

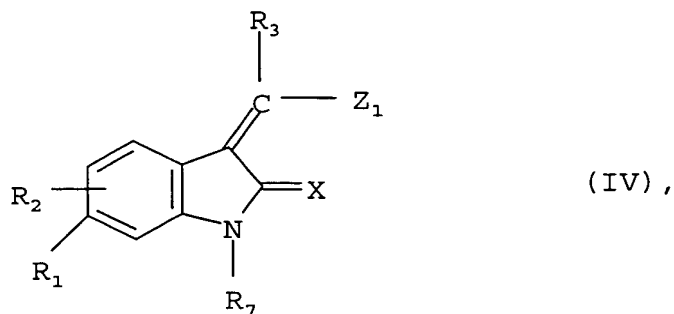
(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

(g) 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



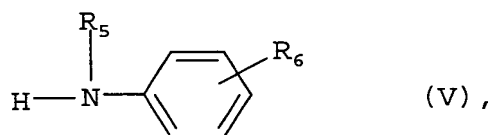
in der

X und R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₅ und R₆ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Rink-Harz wie ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

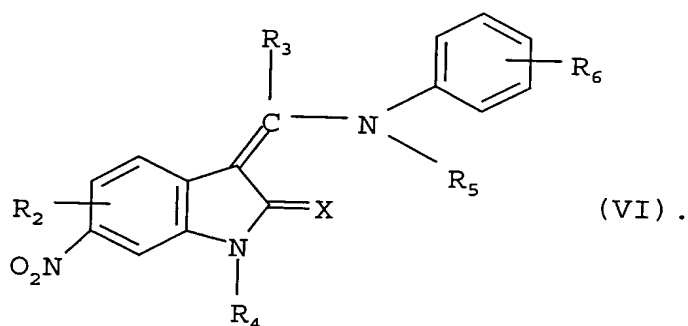
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser in Gegenwart von einem Dialkylsulfid wie Dimethylsulfid bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine Aminogruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

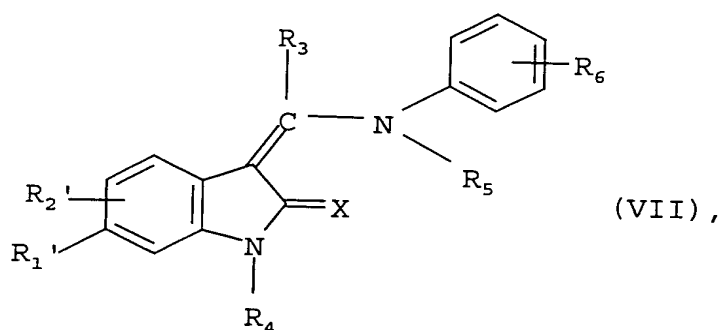


Die Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise

jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 oder/und R_2 eine der eingangs erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_3 bis R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und eine der Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 eingangs erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen bedeutet und die andere die für R_1 oder R_2 mit Ausnahme der Mercapto- oder Sulfinylgruppen eingangs erwähnten Bedeutungen annimmt oder beide Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 eingangs erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellen.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/-Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Sulfonierung in eine entsprechende Sulfonylverbindung übergeführt werden, beispielsweise in die entsprechende Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-Gruppe, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, so kann diese mittels einer Kondensationreaktion in eine entsprechende Pyrroloverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kalium-

hydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenchlorid oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird mit einem Alkylierungsmittel wie einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat wie Methyljodid, Dimethylsulfat oder Propylbromid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Kaliumcarbonat, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypro-

pan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Sulfonierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Sulfonierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung, beispielsweise den Sulfonylhalogeniden, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin, Pyridin oder Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Kondensation zur Überführung einer Amino-Gruppe in eine Pyrrologruppe wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril,

Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen, vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Ameisensäure, Eisessig oder Trifluoressigsäure oder unter Verwendung der Säure als alleiniges Lösungsmittel mit kondensationsfähigen 1,4-difunktionellen n-Butylen- oder Tetrahydrofuranderivaten, beispielsweise mit 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran oder 2,5-Hexandion, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C oder der Siedetemperatur der Reaktionsmischung durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-gruppe und für die Amino-gruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natri-

umhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln IV bis VII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR, FGFR1, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M β -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO₂ in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 x 10³ Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 μ g/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden ³H-Thymidin (0.1 μ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β -counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulier-

ten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsge-
mäßigen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle
(HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentra-
tion, die die Proliferation der Zellen zu 50 % hemmt (IC_{50}),
abgeleitet.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

| Verbindung (Beispiel Nr.) | IC_{50} [μM] |
|------------------------------|-----------------------|
| 1 | 0.03 |
| 1(3) | 0.27 |
| 1(6) | 0.02 |
| 1(8) | 0.05 |
| 1(26) | 0.83 |
| 3 | 0.05 |
| 4 | 0.04 |

Außerdem wurde die Verbindung des Beispiels 1(6) an Mäusen auf
ihre Verträglichkeit geprüft. Die approximative perorale LD_{50}
für diese Verbindung liegt bei über 1.000 mg/kg. Die Verbin-
dungen der allgemeinen Formel I sind daher gut verträglich.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen,
insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen
sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung
von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen,
insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen
und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entschei-
denden Schritt bei der Tumorprogression dar (Folkman J. et
al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J.,
Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von

Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von soliden Tumoren, der diabetischen Retinopathie, der rheumatischen Arthritis und der Psoriasis, oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren, Antikörpern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen

inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanze wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Abkürzungen:

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-
bis(tetramethylen)uroniumhexafluorophosphat
HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon

2.0 g 2,4-Dinitrophenylessigsäure (hergestellt nach J. Chem. Soc. 1948, 1717) werden in 40 ml Ethanol und 6.0 ml konz. Salzsäure gelöst und 4.1 g Zinn-(II)-chlorid-dihydrat bei Raumtemperatur portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden weitere 2.0 g Zinn-(II)-chlorid-dihydrat zugegeben und nochmals 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether verrieben und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 0.6 g (35 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₈H₆N₂O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 193 [M-H⁻]

Beispiel II

1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon

16.0 g 5,6-Dimethoxy-2-indolinon (nach Hahn; Tulus; Chem. Ber. 74, 500 (1941)) werden in 170 ml Acetanhydrid gelöst und über 3 Stunden bei 130°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand abfiltriert, mit Ether gewaschen und bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 15.8 g (81 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₁₂H₁₃NO₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 234 [M-H⁻]

Analog Beispiel II wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 1-Acetyl-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Methoxy-2-indolinon (hergestellt nach Quallich, G. J.; Morrissey, P. M.; Synthesis 1993, 51) und Acetanhydrid

Beispiel III

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

10.0 g 1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon, 29.2 ml Orthobenzoesäuretriethylester und 100 ml Acetanhydrid werden 48 Stunden bei 120°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Toluol abgedampft, mit Ether versetzt und der ausgefallene Niederschlag (Ausgangsverbindung) abgesaugt. Das Filtrat wird eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Toluol, dann mit Toluol/Essigester (10:1), getrennt. Das Produkt wird mit Ether verrieben, abgesaugt und bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.4 g (9 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

C₂₁H₂₁NO₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 390 [M+Na⁺]

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-6-methoxy-2-indolinon, Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-5,6-dimethoxy-2-indolinon, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

Beispiel IV

3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Unter Stickstoffatmosphäre werden 4.5 g Diethyl-1-methoxybenzylphosphonat (nach Burkhouse, D.; Zimmer, H.; Synthesis 1984, 330) in 40 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und bei -40°C 4.0 g Kalium-tert-butylat portionsweise zugegeben und 15 Minuten bei -10°C nachgerührt. Zur klaren Lösung werden 3.0 g 5,6-Methylenedioxyisatin (nach Lackey, K.; Sternbach, D. D.; Synthesis 1993, 993) zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dieser Zeit wird die Mischung in 20 ml eiskalte gesättigte Kaliumhydrogensulfat-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Schließlich wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester (5:1) getrennt. Das erhaltene Produkt kann aus Ether umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1.6 g (35 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5:1)

C₁₇H₁₃NO₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 318 [M+Na⁺]

Beispiel V

1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-6-nitro-2-indolinon

300 mg 1-Hydroxy-6-nitro-2-indolinon werden in 4.0 ml Acetanhydrid und 4.0 ml Orthobenzoesäuretriethylester gelöst, 6 Stunden bei 110°C gerührt, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0.28 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$

Massenspektrum: $m/z = 368$ [M^+]

Beispiel VI

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-nitro-2-indolinon

1.25 g 1-Acetoxy-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-nitro-2-indolinon und 0.65 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 46 mg Palladium auf Kohlenstoff (10%ig) zugegeben und über 1 Stunde bei Raumtemperatur mit 3 bar Wasserstoff vorsichtig hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (4 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 454$ [M^+]

Beispiel VII

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

38.9 g N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 2.0 l Aceton gelöst, 51.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 77.4 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid zugesetzt und das Gemisch insgesamt 4 Tage bei 50°C gerührt, wobei nach 12 Stunden weitere 25.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 49.8 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 500 ml Aceton und nach 36 Stunden weitere 26.0 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 50.0 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in 100 ml Aceton zugesetzt werden. Nach dieser Zeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 25.3 g (49 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

C₁₁H₁₇N₃O₄S

ESI-Massenspektrum: m/z = 288 [M+H⁺]

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

Beispiel VIII

N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitro-anilin

7.0 g N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin, 2.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 8.1 g TBTU und 3.9 g HOBt werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 17.6 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser, Ethanol und Ether wird der Rückstand bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.3 g (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₁H₁₅N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 300 [M-H⁻]

Analog Beispiel VIII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

Beispiel IX

N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-anilin

1.8 g Dimethylaminhydrochlorid und 5.5 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Aceton vorgelegt und 4.2 g N-(2-Brommethylcarbonyl)-

N-methyl-4-nitroanilin (hergestellt nach Chem. Ber. 119, 2430 (1986)) in drei Portionen bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich einrotiert.

Ausbeute: 2.8 g (79 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 7:3)

Schmelzpunkt: 121-122°C

Beispiel X

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

40.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, 51.5 ml Triethylamin zugegeben und 18.3 ml Piperidin vorsichtig zugetropft. Nach Ende der exothermen Reaktion wird für weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird die organische Phase eingengt.

Ausbeute: 36.3 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₆N₂O₂

Massenspektrum: m/z = 221 [M⁺]

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (2) 3-(Dimethylaminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(Dimethylaminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-nitrobenzol
- (5) 4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-nitrobenzol

(6) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol

(7) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XI

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

37.0 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 300 ml Methanol gelöst, 8.0 g Raney-Nickel zugegeben und für 1 Stunde 25 Minuten mit 3 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 24.0 g (75 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₂H₁₈N₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 191 [M+H⁺]

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylen-diamin

(3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

(6) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(7) 4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilin

(8) N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(9) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

(10) N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methyl-sulfonyl-p-phenylendiamin

(11) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

700 mg 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 300 mg 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 3.0 ml Dimethylformamid suspendiert und 2 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 1.0 ml Piperidin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (10:1:0.01) getrennt, mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (55 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₉H₂₉N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 469 [M⁺]

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und p-Anisidin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₄H₂₂N₂O₄

Massenspektrum: m/z = 402 [M⁺]

(2) 3-(Z)-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Chloranilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₃H₁₉ClN₂O₃

Massenspektrum: $m/z = 406/408$ [M^+]

(3) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{32}H_{31}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 505$ [M^+]

(4) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-sulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

$C_{28}H_{32}N_4O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 536$ [M^+]

(5) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 429$ [M^+]

(6) 3-(Z)-{1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:1)

$C_{26}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 429$ [M^+]

(7) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0.01)

$C_{27}H_{29}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 443$ [M^+]

(8) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 486$ [M^+]

(9) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(1H-Imidazo-4-yl)-anilin

(hergestellt nach Chem. Pharm. Bull. 38, 1803 (1990))

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{26}H_{22}N_4O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 439$ [$M+H^+$]

(10) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxyethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{33}H_{37}N_3O_5$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 554$ $[M-H^-]$

(11) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_6S$

Massenspektrum: $m/z = 550$ $[M^+]$

(12) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-Aminobenzoesäureethylester

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

$C_{26}H_{24}N_2O_5$

Massenspektrum: $m/z = 444$ $[M^+]$

(13) 3-(Z)-(1-{4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10:1:0.01)

$C_{31}H_{35}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 497$ $[M^+]$

(14) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonyl-methyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carboxymethyl]-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₀H₃₅N₅O₆S

Massenspektrum: m/z = 593 [M⁺]

(15) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 455 [M⁺]

(16) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₅H₃₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 421 [M⁺]

(17) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₂H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 381 [M⁺]

(18) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylendioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylendioxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 453$ [M^+]

(19) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 413$ [M^+]

(20) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{31}H_{27}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 489$ [M^+]

(21) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

$C_{27}H_{28}N_4O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 520$ [M^+]

(22) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-methylenedioxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Methoxy-1-phenyl-methyliden)-5,6-methylenedioxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₇H₂₆N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 470 [M⁺]

(23) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Toluol/Essigester/Methanol = 4:2:0.25)

C₂₈H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 439 [M⁺]

(24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon und 4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Toluol/Essigester/Ethanol = 4:2:0.25)

C₃₁H₂₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 475 [M⁺]

(25) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-methoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-6-methoxy-2-indolinon und 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₅H₂₅N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 399 [M⁺]

(26) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

C₂₄H₃₀N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 438 [M⁺]

Beispiel 2

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

0.4 g 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon werden in 8.0 ml Ethanol gelöst und 2.0 ml 1N Natronlauge zugegeben. Das Gemisch wird für 1 Stunde bei 50°C gerührt. Zur klaren Lösung werden 2.0 ml 1N HCl zugesetzt und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Wasser und Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.2 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 2:1)

C₃₁H₃₃N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M-H⁻]

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₂₄H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 415 [M-H⁻]

Beispiel 3

3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

0.2 g 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon werden in

5.0 ml Dimethylformamid gelöst und 0.2 g TBTU, 0.1 g HOBT und 0.5 ml Triethylamin zugegeben. Schließlich werden 0.2 g Dimethylaminhydrochlorid zugegeben und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Wasser verrührt, abgesaugt und mit Isopropanol und Ether gewaschen. Der Rückstand wird im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.2 g (95 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

C₃₃H₃₈N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 554 [M⁺]

Beispiel 4

6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

11.2 g 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-nitro-2-indolinon werden in 120 ml Methanol und 60 ml Methylenchlorid gelöst, 1.1 g Palladium auf Kohlenstoff (10%ig) zugegeben und über 2 Stunden 45 Minuten bei Raumtemperatur mit 3 bar Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.2 g (52 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₇H₂₈N₄O

ESI-Massenspektrum: m/z = 425 [M+H⁺]

Beispiel 5

6-Benzoylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

0.4 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 25 ml Methylenchlorid gelöst, 12.5 ml Pyridin zugegeben und bei Raumtemperatur 0.1

ml Benzoylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 4:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (32 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₄H₃₂N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 529 [M+H⁺]

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 6-Acetylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Acetylchlorid

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₉H₃₀N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 467 [M+H⁺]

(2) 6-(2-Phenylacetylamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Phenylessigsäurechlorid

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₅H₃₄N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 543 [M+H⁺]

(3) 6-Methansulfonylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Methansulfonylchlorid

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₈H₃₀N₄O₃S

Massenspektrum: m/z = 503 [M+H⁺]

(4) 6-Benzolsulfonylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Benzolsulfonylchlorid

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₃₃H₃₂N₄O₃S

Massenspektrum: m/z = 565 [M+H⁺]

Beispiel 6

6-Methylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

und

6-Dimethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

0.1 ml Formaldehyd-Lösung (37%ig) werden in 20 ml Methanol gelöst, 0.5 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich ein Niederschlag, der durch Zugabe von 5 ml Methylenchlorid in Lösung gebracht wird. Zu dieser Mischung werden 75 mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 5 ml konz. HCl zugegeben, das Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natronlauge basisch gestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (13 % der Theorie) 6-Methylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon,

R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₈H₃₀N₄O

Massenspektrum: m/z = 438 [M⁺]

35 mg (6 % der Theorie) 6-Dimethylamino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon, R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{29}H_{34}N_4O$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 453 [M+H^+]$

Beispiel 7

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-(pyrrol-1-yl)-2-indolinon

0.5 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 20 ml Eisessig gelöst und 0.2 ml 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht, eingedampft und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen. Nach weiteren 2 Stunden Rühren wird mit 1N Natronlauge basisch gestellt, die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 200 mg (36 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{31}H_{30}N_4O$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 475 [M+H^+]$

Beispiel 8

3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-6-(pyrrolidin-1-yl)-2-indolinon

0.3 g 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 180 mg Kaliumcarbonat zugegeben. 0.1 ml 1,4-Dibrombutan (gelöst in 1.0 ml Dimethylformamid) werden bei Raumtemperatur zugetropft und das Reaktionsgemisch 12 Stunden

bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 110 mg (33 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₄N₄O

ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M+H⁺]

Analog Beispiel 8 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-(2-Methoxycarbonyl-methylamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon und Bromessigsäure-methylester

Ausbeute: 230 mg (28 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M+H⁺]

Beispiel 9

6-(2-Carboxy-methylamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

180 mg 6-(2-Methoxycarbonyl-methylamino)-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon werden in 10 ml Methanol vorgelegt, 1.0 ml 1N Natronlauge zugegeben und 1 Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 1.0 ml 1N Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in Methylenchlorid und wenig Methanol gelöst und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 76 mg (44 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M+H⁺]

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 3-(Z)-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(2) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(3) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(4) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(5) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(6) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(7) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(8) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(9) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(10) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(11) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(12) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(13) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(14) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(15) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(16) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(17) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(18) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(19) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(20) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(21) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(22) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(23) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

- (24) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (25) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (26) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (27) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (28) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (29) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (30) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (31) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (32) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (33) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (34) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (35) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(36) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(37) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(38) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(39) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(40) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(41) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(42) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(43) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(44) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(45) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(46) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(47) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(48) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(49) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(50) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(51) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(52) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(53) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(54) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(55) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(56) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(57) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(58) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(59) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(60) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(61) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(62) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(63) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(64) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(65) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(66) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(67) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(68) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(69) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(70) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(71) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(72) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(73) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(74) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(75) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(76) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(77) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(78) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(79) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(80) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(81) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(82) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(83) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(84) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(85) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(86) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(87) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(88) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(89) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(90) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(91) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(92) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(93) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(94) 3-(Z)-(1-Anilino-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(95) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(96) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(97) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(98) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(99) 3-(Z)-1-[(4-Chlor-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(100) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(101) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(102) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(103) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(104) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(105) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(106) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(107) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(108) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(109) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(110) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(111) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(112) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(113) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(114) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(115) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

- (116) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (117) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (118) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylamino-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (119) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (120) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (121) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (122) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (123) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (124) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (125) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (126) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon
- (127) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(128) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(129) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(130) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(131) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(132) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(133) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(134) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(135) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(136) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(137) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(138) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(139) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(140) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(141) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(142) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(143) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(144) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(145) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(146) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(147) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(148) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(149) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(150) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(151) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(152) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(153) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(154) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(155) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(156) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(157) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(158) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(159) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(160) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(161) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(162) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(163) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(164) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(165) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(166) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(167) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(168) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(169) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(170) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(171) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(172) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(173) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(174) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(175) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(176) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(177) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(178) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(179) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(180) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(181) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(182) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(183) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(184) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(185) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(186) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(187) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(188) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(189) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(190) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(191) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(192) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(193) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(194) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-ethyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(195) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino]-1-ethyl-methyliden]-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(196) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(197) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(198) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(199) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(200) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(201) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(202) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(203) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon

(204) 3-(Z)-(1-Anilino-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(205) 3-(Z)-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(206) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(207) 3-(Z)-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(208) 3-(Z)-1-[(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(209) 3-(Z)-1-[(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(210) 3-(Z)-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(211) 3-(Z)-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(212) 3-(Z)-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(213) 3-(Z)-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(214) 3-(Z)-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(215) 3-(Z)-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(216) 3-(Z)-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(217) 3-(Z)-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(218) 3-(Z)-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(219) 3-(Z)-{1-[4-(Methylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(220) 3-(Z)-{1-[4-(Isopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(221) 3-(Z)-{1-[4-(Phenylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(222) 3-(Z)-{1-[4-(Ethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(223) 3-(Z)-{1-[4-(Propylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(224) 3-(Z)-{1-[4-(Butylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(225) 3-(Z)-{1-[4-(Isobutylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(226) 3-(Z)-{1-[4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(227) 3-(Z)-{1-[4-(Benzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(228) 3-(Z)-{1-[4-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(229) 3-(Z)-{1-[3-(Dimethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(230) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(231) 3-(Z)-{1-[4-(Diethylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

- (232) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (233) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (234) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (235) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (236) 3-(Z)-{1-[4-(Dipropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (237) 3-(Z)-{1-[4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (238) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (239) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (240) 3-(Z)-{1-[4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (241) 3-(Z)-{1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (242) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (243) 3-(Z)-{1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

- (244) 3-(Z)-{1-[4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (245) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (246) 3-(Z)-{1-[4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (247) 3-(Z)-{1-[4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (248) 3-(Z)-{1-[4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (249) 3-(Z)-{1-[4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (250) 3-(Z)-{1-[4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (251) 3-(Z)-{1-[4-(Acetylamino-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (252) 3-(Z)-{1-[4-(2-Amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (253) 3-(Z)-{1-[4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (254) 3-(Z)-{1-[4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon
- (255) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(256) 3-(Z)-{1-[4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(257) 3-(Z)-{1-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(258) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(259) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Carboxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(260) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarbamoyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(261) 3-(Z)-{1-[4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(262) 3-(Z)-{1-[4-(3-Amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(263) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethyl-amino-propyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(264) 3-(Z)-{1-[4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(265) 3-(Z)-{1-[4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(266) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(267) 3-(Z)-{1-[4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(268) 3-(Z)-{1-[4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(269) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(270) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(271) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(272) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Amino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(273) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(274) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(275) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(276) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(277) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(278) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-amino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(279) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(280) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(281) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(282) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(283) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(284) 3-(Z)-(1-{4-[N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(285) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(286) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(287) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(288) 3-(Z)-(1-{4-[N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(289) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(290) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(291) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(292) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(293) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(294) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(295) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(296) 3-(Z)-(1-{4-[N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(297) 3-(Z)-[1-(4-{N-[2-(Morpholin-4-yl)-ethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(298) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(299) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(300) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(301) 3-(Z)-[1-(4-{N-[(2-Dimethylamino-ethylamino)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino)-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(302) 3-(Z)-[1-(4-{N-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-carbonylmethyl}-N-methylsulfonyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(303) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(304) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(305) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(306) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(307) 3-(Z)-(1-{4-[N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-diethoxy-2-indolinon

(308) 3-(Z)-[1-[4-{N-[(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl]-N-methylsulfonyl-amino}-anilino]-1-phenyl-methyliden]-5,6-diethoxy-2-indolinon

(309) 3-(Z)-{1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(310) 3-(Z)-{1-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(311) 3-(Z)-{1-[4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(312) 3-(Z)-{1-[4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(313) 3-(Z)-{1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(314) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-2-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(315) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-3-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

(316) 3-(Z)-{1-[4-(Pyridin-4-yl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-diethoxy-2-indolinon

Beispiel 10

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Wirkstoff | 75,0 mg |
| Mannitol | 50,0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 10,0 ml |

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefrieretrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 11

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Wirkstoff | 35,0 mg |
| Mannitol | 100,0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke | ad 2,0 ml |

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 12

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 50,0 mg |
| (2) Milchzucker | 98,0 mg |
| (3) Maisstärke | 50,0 mg |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg |
| (5) Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
| | 215,0 mg |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-

mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 13

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 350,0 mg |
| (2) Milchzucker | 136,0 mg |
| (3) Maisstärke | 80,0 mg |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 30,0 mg |
| (5) Magnesiumstearat | <u>4,0 mg</u> |
| | 600,0 mg |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 14

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 50,0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet | 58,0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
| | 160,0 mg |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 15

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| | |
|------------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff | 350,0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet | 46,0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 30,0 mg |
| (4) Magnesiumstearat | <u>4,0 mg</u> |
| | 430,0 mg |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 16

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

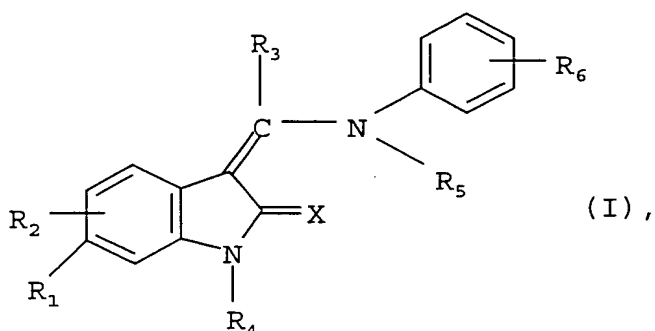
| | |
|--------------------------------|-----------------|
| Wirkstoff | 100,0 mg |
| Polyethylenglykol (M.G. 1500) | 600,0 mg |
| Polyethylenglykol (M.G. 6000) | 460,0 mg |
| Polyethylensorbitanmonostearat | <u>840,0 mg</u> |
| | 2 000,0 mg |

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ eine C₂₋₃-Alkenyl-, C₂₋₃-Alkynyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Aryloxy- oder Heteroaryloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, Phenylsulfenyl-, Benzylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Benzylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxysulfonyl-, Phenoxy-sulfonyl- oder Benzyloxysulfonylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-,

Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Diphenylamino-, Benzylamino-, N-Benzyl-C₁₋₃-alkylamino-, N,N-Dibenzylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino- oder Benzylcarbonylaminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonyamino-, Phenylsulfonyamino- oder Benzylsulfonyaminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-gruppe, in der die beiden Alkylgruppen durch eine C₂₋₅-n-Alkylenbrücke ersetzt sein können oder in der eine oder beide Alkylgruppen durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt sein können,

eine Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl-, Phenylaminosulfonyl-, Benzylaminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, N,N-Diphenyl-aminosulfonyl- oder N,N-Dibenzyl-aminosulfonylgruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Alkyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)-, Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO- oder (C₂₋₄-n-Alkylendioxy)-PO-Gruppe,

eine gegebenenfalls durch C₁₋₃-Alkylgruppen mono-, di- oder trisubstituierte Ureidogruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkylenaminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb,

eine C₁₋₆-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Sulfo-, C₁₋₃-Alkoxy-sulfonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Phosphono-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(H)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(C₁₋₃-Alkyl)-, (C₁₋₃-Alkoxy)PO(OH)- oder Di-(C₁₋₃-Alkoxy)-PO-Gruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkyleniminosulfonylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxy-, Ethylendioxy-, n-Propylen-, n-Butylen- oder 1,4-Butadienylengruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alk-

oxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können, die zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₂₋₃-alkenyl-, Cyano-C₂₋₃-alkinyl-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkenyl-, Carboxy-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder C₁₋₃-Alkylcarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, Aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₂₋₃-alkinyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkenyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Nitro-, Nitro-C₁₋₃-alkyl-, Nitro-C₂₋₃-alkenyl- oder Nitro-C₂₋₃-alkinylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkylgruppe,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkyleniminosulfonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen Prodrugrest,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy- oder Benzylamino-C₂₋₃-alkoxygruppe, eine Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxygruppe mit 4 bis 7 Ringgliedern, eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercapto-

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

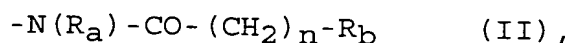
durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkenyleniminogruppe, in der die Doppelbindung vom Stickstoffatom isoliert ist,

durch eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₄₋₇-cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist

und in der das Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel



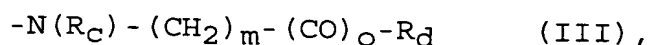
in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_C eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Benzylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_D die für R_B vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe darstellt,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-
gruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein
kann, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 eine C_{1-3} -Alkoxy-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-
oder Pyrrologruppe,

eine Amino- oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe, in denen jeweils ein
Aminwasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenyl-
 C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Benzoyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Phenyl-
sulfonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkyloxycarbonyl-
 C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann,

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom,

R₅ ein Wasserstoffatom und

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine Trifluormethyl-, Pyridinyl- oder Imidazolyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Nitro-, Cyano-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkyloxycarbonylgruppe oder eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylcarbonylaminogruppe,

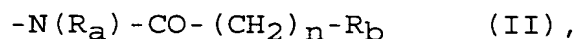
eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(Phenyl-n-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, durch eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe,

wobei die Piperidinogruppe zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-Phenyl-n-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

durch eine C₅₋₇-Cycloalkylamino- oder C₅₋₇-Cycloalkenylamino-gruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_a eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und

R_b eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_c eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 bedeuten und

R_d die für R_b vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine

C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-
amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe darstellt,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ eine Amino-, Methoxy- oder Ethoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder in Position 5 eine Methoxy-oder
Ethoxygruppe,

R₃ eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe,

R₄ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom und

R₆ eine durch eine Methylamino-, Ethylamino-, Piperidino- oder
4-(Dimethylaminocarbonyl)-piperidinogruppe substituierte
Methyl- oder Ethylgruppe, wobei das Amino-Wasserstoffatom der
Methylamino- und Ethylaminogruppe durch eine Methyl- oder
Benzylgruppe ersetzt ist, oder eine N-Dimethylaminomethyl-
carbonyl-N-methyl-aminogruppe bedeuten,

und deren Salze.

4. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I
gemäß Anspruch 1:

(a) 3-(Z)-{1-[4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-me-
thyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(b) 3-(Z)-(1-{4-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilino})-
1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(c) 3-(Z)-{1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(e) 3-(Z)-(1-{4-[2-(4-Dimethylcarboxamid-piperidin-1-yl)-ethyl]-anilino}-1-phenyl-methyliden)-5,6-dimethoxy-2-indolinon,

(f) 3-(Z)-{1-[4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino]-1-ethyl-methyliden}-5,6-dimethoxy-2-indolinon und

(g) 6-Amino-3-(Z)-{1-[4-(piperidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenyl-methyliden}-2-indolinon

und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

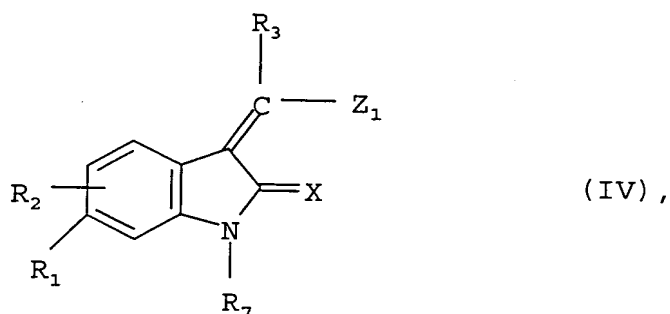
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



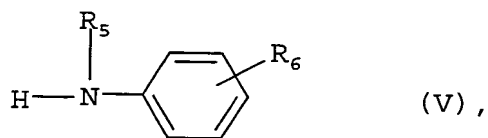
in der

X und R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten,

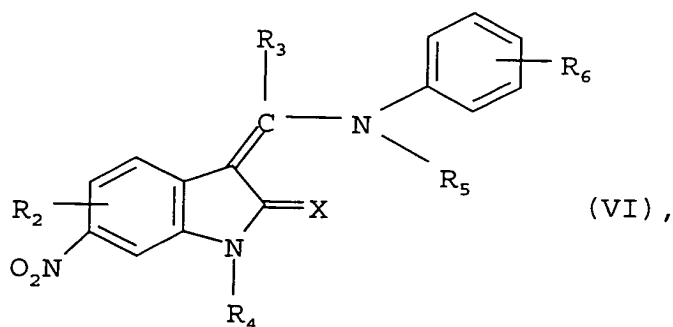
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

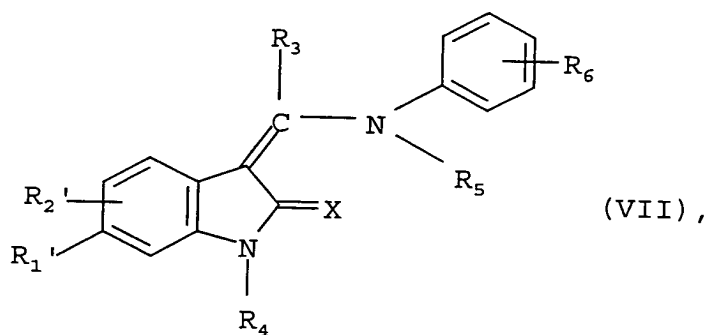
R₅ und R₆ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



reduziert wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 oder/und R_2 eine der in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten substituierten Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R_3 bis R_6 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind
 und
 eine der Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen bedeutet und die andere die für R_1 oder R_2 mit Ausnahme der Mercapto- oder Sulfinylgruppen in den Ansprüchen

1 bis 4 erwähnten Bedeutungen annimmt oder beide Gruppen R_1' und R_2' eine der für R_1 und R_2 in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten substituierten Mercapto- oder Sulfinylgruppen darstellen, oxidiert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino-, Dialkylamino- oder Pyrrolidinoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Sulfonierung in eine entsprechende Sulfonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminogruppe enthält, mittels einer Kondensationreaktion in eine entsprechende Pyrroloverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

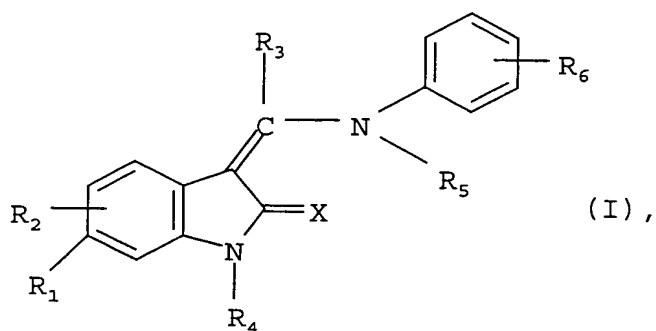
erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₆ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.